

## Dificultades diagnósticas en la porfiria aguda intermitente con manifestaciones neurológicas. A propósito de dos casos

La porfiria aguda intermitente es la expresión clínica de una anomalía genética de la biosíntesis del hem, causada por defecto de la codificación de la síntesis de la enzima hidroximetilhilanosintetasa, también llamada porfobilinógeno deaminasa [1], en el brazo largo del cromosoma 11 [2], pero también se han documentado otras anomalías genéticas; la prevalencia de mutaciones específicas dependen de qué poblaciones se estudien [3,4].

La porfiria aguda intermitente constituye la forma más frecuente de porfiria y su incidencia es de 1,5-8 casos por 100.000 habitantes [5,6]. Se caracteriza por dolor abdominal, estreñimiento y, menos frecuentemente, náuseas y vómitos; asimismo, puede aparecer fiebre, taquicardia mantenida, hipertensión arterial, leucocitosis, así como afección del sistema nervioso central con ansiedad, insomnio, depresión, trastornos de la conciencia, afasia, apraxia, crisis epilépticas y trastornos psiquiátricos [7] que pueden llegar a la psicosis. Se produce la afectación del sistema nervioso periférico con presencia de neuropatía con predominio motor, que puede evolucionar a cuadriplejía flácida con compromiso respiratorio. La afectación de pares craneales produce oftalmoplejía, parálisis facial, disfagia y paresia de cuerdas vocales.

Las porfirias se encuentran entre las entidades ecogénicas en las que factores genéticos, fisiológicos y ambientales interactúan para que se manifieste la enfermedad. Los ataques pueden ser desencadenados por la menstruación, el embarazo, sepsis, drogas, restricción calórica, hábito de fumar, pero probablemente las hormonas esteroideas son el factor precipitante más importante [8-10].

El diagnóstico en las crisis se establece por la demostración de exceso de ácido delta aminolevulínico y porfobilinógeno en orina [11]. No obstante, la determinación de heterocigóticos asintomáticos por métodos enzimáticos puede resultar difícil [12].

**Caso 1.** Mujer de 22 años, negra, con antecedentes (siete meses antes del cuadro actual) de dolor abdominal, vómitos y estreñimiento, por lo que se le realizó exploración quirúrgica abdominal que resultó normal. Diez días antes de su ingreso actual, fue hospitalizada en el Servicio Ginecobstétrico por dolor persistente en bajo vientre, en el curso de un embarazo. Se le induce el parto y padece crisis convulsivas, hipertensión arterial, así como edemas en miembros inferiores; este cuadro se interpreta como una eclampsia. Aparece pérdida de la fuerza muscular en el miembro superior derecho y, posteriormente, cuadriparesia con dolores articulares y en bajo vientre. El cuadro progresa y la paciente presenta dificultades para hablar y

coma, por lo que es trasladada a cuidados especiales de Neurología.

Entre los antecedentes personales de la paciente se refiere padre fallecido por parálisis ascendente y hermano fallecido tras presentar un cuadro de parálisis acompañado de convulsiones.

En la exploración física encontramos cuadriplejía flácida, paresia facial bilateral, arreflexia osteotendinosa generalizada, palidez de las mucosas, tensión arterial de 150/120, pulso de 120 pulsaciones por minuto y disminución marcada del murmullo vesicular global, en el examen respiratorio. Se realiza la prueba de Watson-Schwartz que resulta positiva. La electroforesis de hemoglobina revela rasgos de anemia de células falciformes. En la electromiografía se encuentran signos abundantes de deservación en los músculos estudiados, con grave desmielinización. El electroencefalograma fue anormal, lento generalizado. Otros hallazgos son: hemoglobina 10 g%; hematocrito 33 vol% y eritrosedimentación 98 mm.

En su evolución se mantuvo con fiebre, taquicardia, hipertensión arterial, dolores articulares y en masas musculares, y requería ventilación mecánica. La paciente falleció a los ocho días de su hospitalización.

Entre los hallazgos patológicos macroscópicos destaca una pequeña hemorragia subaracnoidea de 1,5 cm en la punta del lóbulo temporal; en las vísceras toracoabdominales se encontró congestión y edema pulmonar con lesiones de aspecto inflamatorio; el hígado tenía una superficie granulosa. Entre los hallazgos patológicos microscópicos cabe destacar que los pulmones mostraron lesiones compatibles con neuropatía intersticial aguda, en relación con lesiones bronconeumónicas. Hígado: degeneración de células hepáticas del tipo de la degeneración turbia y focos de infiltrado inflamatorio de linfocitos y plasmacel en espacios porta y perivenosos. Riñones: lesiones de pielonefritis crónica con alteraciones tubulares agudas. En la médula espinal, ganglios raquídeos, raíces nerviosas y nervios periféricos se encontraron lesiones de desmielinización segmentaria que afectaban los segmentos intra y yuxtaganlionar de las raíces y los nervios cubital y ciático poplíteo externo. Se observó tumefacción de axones y numerosas neuronas sensitivas presentaban citoplasma vacuolado, algunas en lisis y otras con citoplasma retraído, acidófilo y núcleo picnótico. Las motoneuronas presentaban cromatólisis, retracción del citoplasma y picnosis nuclear. En los músculos gemelos y deltoides se hallaron escasas fibras musculares atroficas y aumento de núcleos, que formaban cadenas periféricas. Las secciones del encéfalo mostraron edema cerebral moderado, congestión vascular y alteraciones neuronales de carácter agudo, citoplasma tumefacto, basófilo, núcleo excéntrico, picnótico, proliferación microglial y tumefacción del endotelio vascular. El estudio de frotis de médula ósea sin colorear, bajo la luz ultravioleta, resultó negativo.

**Caso 2.** Varón de 18 años, blanco, con antece-

dentos de amigdalitis frecuentes, que 15 días antes de su ingreso presenta proceso gripal y, siete días después de éste, calambres en pies y manos, con pérdida progresiva de la fuerza muscular iniciada en los miembros inferiores.

En el momento del ingreso se comprueba debilidad de las cuatro extremidades, arreflexia osteotendinosa generalizada y tensión arterial de 140/100. Se plantea que es portador de un síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl y se impone tratamiento con betametasona intratecal.

Tres días después del ingreso presenta taquicardia, fiebre y cuadriplejía flácida con fallo respiratorio, por lo que se acopla a ventilador mecánico durante tres días. Mejoran los síntomas motores, pero aparece irritabilidad e insomnio, motivo por el cual se agrega amobarbital al tratamiento y, con posterioridad, fenobarbital. A los 21 días del ingreso y después de mostrar mejoría de la fuerza muscular sin lograr vencer la gravedad, reaparece la hipertensión arterial, taquicardia mantenida, parestesias en las cuatro extremidades y debilidad muscular que llega de nuevo a la cuadriplejía flácida con fallo respiratorio. El paciente se mantiene en estas condiciones por espacio de nueve días acoplado a ventilador mecánico; se realiza traqueostomía al quinto día; en esta ocasión, presenta dolores musculares intensos y se aprecia una marcada atrofia muscular en miembros inferiores, además de diplejía facial.

El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo da los siguientes resultados: proteínas 85 mg/100 ml, leucocitos 5/mm<sup>3</sup>, glicemia normal, Pandy positivo. Tres días después se repite este análisis y se encuentra entonces una elevación de las proteínas a 114 mg/100 ml y de los leucocitos a 170/mm<sup>3</sup>, con un predominio del 95% de polimorfonucleares; hematíes 50/mm<sup>3</sup>, con un 5% de crenocitos y glicemia 103 mg/ml. Hemoglobina 16 g%, hematocrito 54 vol%, eritrosedimentación 60 mm, leucocitos 10.500/mm<sup>3</sup> con diferencial normal. Proteínas totales en suero 6,9 g% con serina 3,5 g%, y globulina 3,4 g%. Leucocituria en orina: ionograma en sangre cloro 103 mEq/l, reserva alcalina 29, sodio 136, potasio 3,2. Se aísla una *proteus mirabilis* en esputo. Coproporfirina II en orina +++ (normal ++); el porfobilinógeno y el ácido delta aminolevulínico resultan también positivos en orina.

Con la recidiva del cuadro, que se interpretó relacionada con el uso de amobarbital y fenobarbital y el exceso de excreción de ácido delta aminolevulínico y el porfobilinógeno, se plantea una porfiria aguda intermitente. Se inicia tratamiento con dieta rica en hidratos de carbono y propranolol (120 mg/día con disminución posterior a 80 mg). El paciente mejora progresivamente, recupera la fuerza muscular y en un período de cinco meses deambula con apoyo. No es posible retirar la traqueostomía ya que el enfermo continúa presentando disnea. Se comprueba estenosis traqueal en el cuarto anillo. A los 11 meses se realiza una resección del anillo traqueal y la recuperación neurológica del paciente es casi

total; sólo persiste hiporreflexia discreta en miembros inferiores que desaparece a los 18 meses de evolución.

Se describen dos casos con manifestaciones graves de polineuropatía aguda motora, cuyos cuadros se relacionaron, como factor desencadenante, con el embarazo en una paciente y con un proceso vírico respiratorio en el otro; en ambos casos el uso de fenobarbital constituyó un importante agravante del cuadro. Al inicio, ambos pacientes fueron interpretados como portadores de un síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl, pero se sospecha el diagnóstico de porfiria aguda intermitente y se les realiza la prueba de Watson-Schwartz [13] que resulta positiva. Aunque se ha señalado la escasa sensibilidad de dicha prueba [14], en estos dos casos resultó muy útil; se comprueba además en el segundo caso la presencia de ácido delta aminolevulínico en orina.

Se estima que el 90% de los portadores del gen patológico permanecen asintomáticos durante toda la vida y que tan sólo el 10% llegan a presentar síntomas.

La porfiria aguda intermitente sigue una evolución muy variable. Muchas veces se encuentra porfiria latente en un padre o en varios hermanos de un paciente con manifestaciones agudas; por ello, se realizó la prueba de Watson-Schwartz a los padres, hermanos y abuelos nuestro segundo caso y se comprobó la presencia de porfobilinógeno en orina sólo en el padre, el cual estaba asintomático. Por su parte, el primero de nuestros pacientes tenía antecedentes de un cuadro similar en el padre y un hermano fallecido, pero no encontramos otros familiares con presencia de porfobilinógeno en orina.

Goldberg y Remington [15], en un estudio de 50 casos de porfiria aguda intermitente, comprobaron que 19 pacientes (38%) tenían uno o más familiares afectados por el proceso de forma manifiesta o latente, así como que el 25% de los hermanos de los afectados pueden eliminar cantidades anormales de porfobilinógeno en orina y padecer ataques agudos; asimismo, un hijo de cada cuatro de estos últimos puede presentar síntomas semejantes. Debe realizarse la determinación cuantitativa por métodos cromatográficos del ácido delta aminolevulínico y porfobilinógeno, así como demostrarse la reducción de la actividad de enzima porfobilinógeno deaminasa en eritrocitos, considerada como una prueba sensible y específica. Pero la actividad de esta enzima de porfobilinógeno deaminasa puede resultar normal en los hemáties de algunas familias [16] y estar disminuida en el resto de los tejidos [17]; este hecho se relacionaría con la presencia de dos isoenzimas codificadas por dos ARN mensajeros distintos a partir del mismo gen [18] y, además, señalaría lo frecuente de las mutaciones del gen [3,4,19].

La mortalidad de la porfiria aguda intermitente en un ataque agudo alcanza al 18-25% de los casos y este porcentaje se eleva al 41% en los pacientes con neuropatía motora periférica, por lo que la neuropatía periférica constituye un factor agravante del cuadro; no obstante, se discute si la mortalidad ha disminuido [20] en los últimos 20-30 años o si se ha

producido un incremento [21] en los últimos 50 años. La mortalidad se relaciona con la propia porfiria, por lo que resulta de gran interés el diagnóstico en portadores asintomáticos en miembros de familia afectas. Ello que permite prevenir la aparición de ataques agudos por factores precipitantes conocidos.

La porfiria aguda intermitente es una enfermedad que con frecuencia pasa inadvertida, de manera que puede someterse el paciente a repetidas e innecesarias punciones. El diagnóstico resulta fácil cuando esta posibilidad es tenida en cuenta.

[<http://www.revneurolog.com/3201/k010096.pdf>]

L. Paz-Sendín, G. Ledesma-Rivero,  
A.M.\* Chalgub-Moreno, E.A. Abrahan-Marcel,  
F. Berroa-Díaz, W. Allen-Hilton

Recibido: 05.06.00. Aceptado: 27.06.00.

Servicio de Neurología. Hospital Dr. Carlos J. Finlay. Ciudad de la Habana, Cuba.

Correspondencia: Dra. Ana María Chalgub Moreno. Centro Provincial de Higiene y Epidemiología. Avenida 31, # 7.617, e/ 76 y 86. Marianao. Ciudad de La Habana, Cuba.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds *The metabolic and molecular basis of Inherited Diseases*. 7 ed. New York: MacGraw-Hill 1995. p. 2103-59.
- Wang AL, Arredondo-Vega FX, Giampietro PF, Smith M, Anderson WF, Desnick RJ. Regional gene assignment of human porphobilinogen deaminase and esterase A(4) to chromosome 11g 23-11 gter. *Proc Nat Acad Sci* 1981; 78: 5734-8.
- Greene-Davis ST, Neumann PE, Mann OE, Moss MA, Schreiber WE, Welch JP, et al. Detection of a R173W mutation in the porphobilinogen deaminase gene in the Nova Scotian 'foreign protestant' population with acute intermittent porphyria: a founder effect. *Clin Biochem* 1997; 30: 607-12.
- Ong PM, Lanyon WG, Hift RJ, Halkett J, Cramp CE, Moore MR, et al. Identification of two novel mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene in three patients from two unrelated families with acute intermittent porphyria. *Hum Hered* 1998; 48: 24-9.
- Sugimura K. Acute intermittent porphyria. *Nippon Rinsho* 1995; 53: 1418-21.
- Tishler PV, Woodward B, O'Connor J. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1430-4.
- Crimlisk HL. The little imitator-porphyrin: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 319-28.
- Tschudy DP, Lamon JM. Porphyrin metabolism and the porphyrias. In Bondy PK, Rosenberg LE, eds. *Ducan's diseases of metabolism*. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1980. p. 939.
- Lip GYM, McColl KE, Golderg A, Moore MR. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *Br Med J* 1991; 302: 507.
- Wetterberg L, Olsson ME, Alm-Aguald I. Estrogen treatment caused attacks of porphyria. *Lakartidningen* 1995; 92: 2197-201.
- Tefferi A, Solberg LA, Ellefson RD. Porphyrins: clinical evaluations and interpretation of laboratory tests. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 289-90.
- Nissen H, Petersen E, Mustajoki S, Hansen TS, Mustajoki P, Kauppinen R, et al. Diagnostic strategy, genetic diagnosis and identification of new mutations in intermittent porphyria by denaturing gradient gel electrophoresis. *Hum Mutat* 1997; 9: 122-30.
- Watson CJ, Schwartz S. A simple test for urinary porphobilinogen. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 47: 393-4.
- Buttery JE, Carrera AM, Pannall PR. Reliability of the porphobilinogen screening assay. *Pathology* 1990; 22: 197-8.
- Goldberg A, Remington C. Disease of porphyrin metabolism. Springfield: Charles C. Thomas; 1962.
- Gross U, Honcamp M, Doss MO. Heterogeneity of acute intermittent porphyria: a subtype with normal erythrocyte porphobilinogen deaminase activity in Germany. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 613-8.
- Chen CH, Astrin KH, Lee G, Anderson KE, Desnick RJ. Acute intermittent porphyria: identification and expression of exonic mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene. An initiation codon missense mutation in the housekeeping transcript causes 'variant acute intermittent porphyria' with normal expression of the erythroid specific enzyme. *J Clin Invest* 1994; 94: 1927-37.
- Grandchamp B, De Vernevil H, Beaumont C. Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase: two isozymes form a single gene. *Eur J Biochem* 1987; 162: 105-10.
- Kauppinen R, Mustajoki S, Pihlata H, Peltonen L, Mustajoki P. Acute intermittent porphyria in Finland: 19 mutations in the porphobilinogen deaminase gene. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 215-22.
- Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine* 1992; 71: 1.
- Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet* 1996; 65: 269-73.

#### Atrofia espinal distal de predominio en miembros superiores. Presentación de un caso

Las atrofas musculares espinales son enfermedades que producen atrofia y debilidad muscular progresiva producto de una degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal (ME), descritas independientemente por Werdnig [1] y Hoffman [2] en 1891 y 1893, respectivamente.

Como características comunes se afectan predominantemente las motoneuronas de la